

サラシナショウマ属植物の数種のトリテルペノイドの構造研究

著者	桜井 信子
号	125
発行年	1975
URL	http://hdl.handle.net/10097/15860

氏 名 (本 籍) さくら い のぶ こ
桜 井 信 子

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 1 2 5 号

学位授与年月日 昭 和 5 1 年 2 月 2 5 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 サラシナショウマ属植物の数種の
トリテルペノイドの構造研究

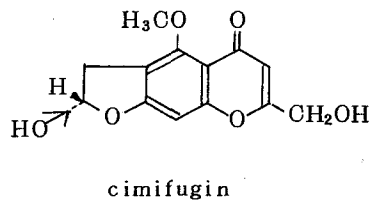
(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 竹 本 常 松 教 授 曳 野 宏

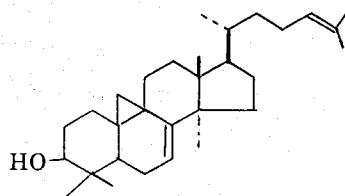
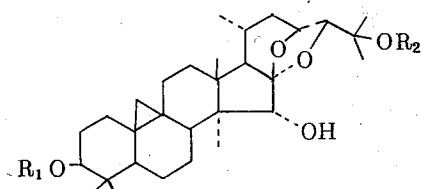
教 授 亀 谷 哲 治

論文内容要旨

サラシナショウマ属植物はキンポウゲ科 (Ranunculaceae) に属し、日本ではサラシナショウマ *Cimicifuga simplex* WORMSK., オオバショウマ *C. acerina* (SIEB. et ZUCC.)
 C. TANAKA, イヌショウマ *C. japonica* (THUNB.) SPENGL の3種がある。我が国では生薬升麻としてサラシナショウマの根茎が用いられていたが、近年、中国産 *C. dahurica* MAXIM. の根茎が北升麻の名で使用されている。漢方ではサラシナショウマ属植物のうち数種が、升麻として、発汗、解熱、解毒薬として用いられる。欧米では *C. racemosa* (L.) NUTT. がリュウマチおよび神経痛その他の鎮痛薬として用いられている。升麻の薬理学的研究としては、いくつかの報告がみられるが、最近では柴田らによる北升麻の下熱、鎮痛、抗浮腫作用などの報告がある。成分については Corsano らは、*C. racemosa* から配糖体として cimigenol xyloside (I) および actein, 非糖部として aglycone A および 27-desoxyacetylacteol を得ている。竹本、草野らは配糖体としてオオバショウマから 25-O-acetylcimigenol xyloside (II) および 25-O-methylcimigenol xyloside (III), イヌショウマから III, サラシナショウマから II, III, cimicifugoside, methylcimicifugoside および acetylcimifugoside などを、非糖部として、主としてオオバショウマから cimigenol (IV), 25-O-methylcimigenol, dehydroxy-15-O-methylcimigenol, acerinol (V) および cimigol を、遊離のトリテルペンとして cimigenol および cimicifugenol (3種共通成分) などを単離し、構造を決定している。また、近藤・竹本らはサラシナショウマから khellol, ammiol, caffeic acid dimethyl ether, cimifugin などを得ている。井上らは北升麻からイソフェルラ酸、フェルラ酸、カフェー酸をサラシナショウマからフェルラ酸およびカフェー酸を単離または検出している。



著者はサラシナショウマ属に多く含有されるトリテルペンおよびその配糖体をさらに明らかにすべく検索を行った。その結果、北升麻から β -sitosterol, cimigenol (IV), cimigenol xyloside (I), 新トリテルペンである dahurinol (VI) および isodahurinol (VII) を、イヌショウマから cimigenol xyloside (I), 25-O-acetylcimigenol xyloside (II), 新配糖体である 25-anhydrocimigenol arabinoside (VIII), acerinol (V) および acerionol (IX) サラシナショウマから dahurinol (VI), dehydroxydahurinol (X), isodahurinol (VII) を単離した。Isodahurinol (VII) の構造を cimigenol (IV) と関係づけることにより明らかにし、また立体異性体である dahurinol (VI) の構造を提出した。配糖体の混合物を加水分解する際に



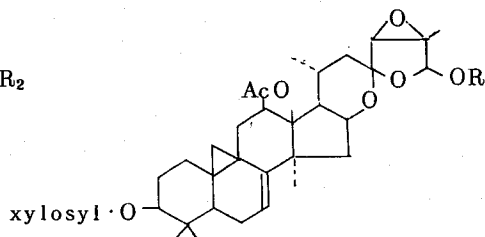
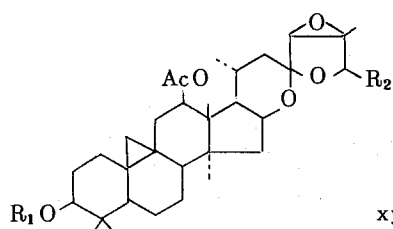
cimigenol xyloside : $R_1 = \text{xylosyl}, R_2 = \text{H}$ cimicifugenol

25-O-acethylcimigenol xyloside : $R_1 = \text{xylosyl}, R_2 = \text{COCH}_3$

25-O-methylcimigenol xyloside : $R_1 = \text{xylosyl}, R_2 = \text{CH}_3$

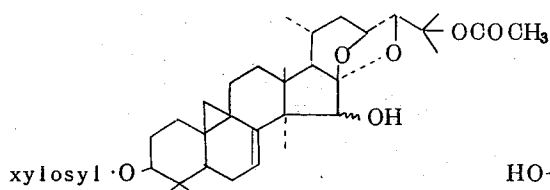
cimigenol : $R_1 = \text{H} \quad R_2 = \text{H}$

25-O-methylcimigenol : $R_1 = \text{H} \quad R_2 = \text{CH}_3$

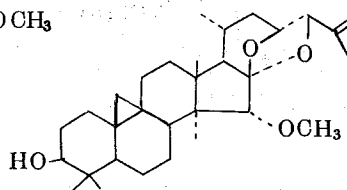


acetatein : $R_1 = \text{xylosyl}, R_2 = \text{OH}$ cimicifugoside : $R = \text{H}$

27-desoxyacetylacetateol : $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}$ methyl cimicifugoside : $R = \text{CH}_3$



acethylcimifugoside

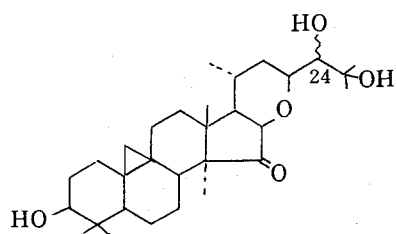


dehydroxy-15-O-methylcimigenol

得られた acerinol (V) の構造式を再検討した。さらに加水分解法として、核酸の加水分解の際に用いられる過ヨード酸とシクロヘキシルアミンによる分解法を改良して試み、収率良く非糖部を得、またこの方法によって、糖-非糖部の結合位置が示されることを知り、25-anhydrocimmigenol arabinoside (VIII) に試み、構造を決定した。

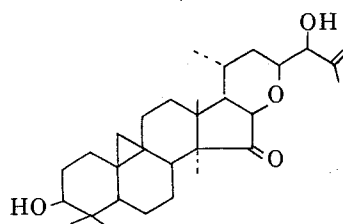
1. Dahurinol (VI) および isodahurinol (VII) の構造

Dahurinol (VI) は $C_{30}H_{48}O_5$, mp 237-237.5°, $[\alpha]_D +44.5^\circ$ の無色針状晶で, cimmigenol (IV), cimigol の構造異性体である。IR スペクトルでは五員環ケトン, 水酸基による吸収が認められ, その NMR スペクトルは isodahurinol (VII) のそれに酷似している。VI を Jones 酸化とすると, $C_{27}H_{38}O_5$, mp 238-239° のカルボン酸 (XI) および mp 231-232° のカルボン酸メチルエステル (XII) が得られる。XI はジアゾメタンでメチル化すると XII になる。XII は後処理の際生じたと思われる。VI をアセチル化すると, ジアセチル体 (XIII), mp 205.5-205.7° を得る。XIII をピリジン中オキシ塩化リンで処理すると, 脱水体 (XIV), $C_{34}H_{50}O_6$ が得られ, その IR スペクトルでは水酸基による吸収が認められない。従って VI の組成式 $C_{30}H_{48}O_5$ の5個の酸素のうち3個は水酸基, 1個はカルボニル基に由来し, 残る1個はエーテル環を形成していると考えられる。これらの諸性質は後述する isodahurinol (VII) のそれと酷似する。両者のジアセテートの NMR スペクトルを比較した結果 VI と VII は C-24 位の立体配位のみを異にする異性体であることが推定される。Isodahurinol (VII) は mp 216-222° の無色針状晶で, cimmigenol triacetate (XV) を三フッ化ホウ素で処理すると, isodahurinol diacetate (XIV) mp 211-212.5° に変換された。従って, isodahurinol (VII) は C-24 S 配位も含めて cimmigenol (IV) と同じ基本骨格を有することが, 明らかとなり, VII 式で表わされることになる。VI と VII の相互関連付けは未だなされていないが, ジアセテートの NMR スペクトルの比較から dahurinol (VI) に対し VI 式が提出される。Dehydroxydahurinol (X), mp 216-217°, $C_{30}H_{46}O_4$ は X の diacetate (XVII) と dahurinol diacetate (XIII) の脱水体と一致したので, 構造式 (X) で表わされる。



dahurinol (VI) : 24(R)

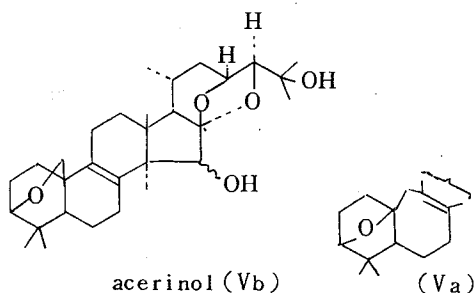
isodahurinol (VII) : 24(S)



dehydroxydahurinol (X)

2. Acerinol (V) の構造

イヌショウマの配糖体画分の加水分解により, aceriol (V), mp 152–153° および aceriol (Ⅴ), mp 248–249.5°, $C_{40}H_{46}O_5$ を得た。V および Ⅴ はサラシナショウマ属植物の成分に特徴的なシクロプロパン環が認められない。先に, オオバショウマから得られた aceriol (V) の構造式を Vb 式と提出していたが, 今回, 種々の成績体, ^{13}C -NMR スペクトルの測定などにより, AB 部分の構造として, Va の部分式を提出する。



3. 過ヨード酸およびシクロヘキシルアミンによる配糖体の新化水分解法およびその糖部—非糖部結合位置決定の可能性

一般に配糖体を酸で加水分解すると多くは真正の非糖部を与えるが, 副産物を生ずる場合がある。そこで緩和な加水分解条件を見出し, サラシナショウマ属植物の配糖体に適用した。

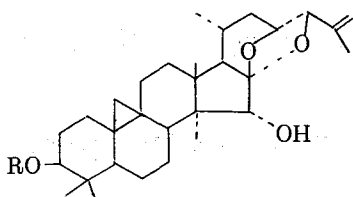
Cimigenol xyloside (I) (0.16 mmole) を pH 6.2–6.6 で約 50 % 水性メタノール中 (390 ml), メタヨード酸ナトリウム水溶液 (4.0 mmole), シクロヘキシルアミン水溶液 (39 mmole) および酢酸 (36 mmole) で 4 日間加水分解した。非糖部として cimigenol 3-formate (XVII) および真正非糖部の cimigenol (IV) が各々 51 % および 32 % の収率で得られた。25-O-Acetylcimigenol xyloside (II) にも応用し, 25-O-acetylcimigenol (XIX) と 25-O-acetylcimigenol 3-formate (XX) を得た。

上記加水分解で得られ formate (XVII) および XX のホルミル炭素は, 配糖体 (I) および II の糖部である xylose の C-1 原子から由来しこのことは, それらの配糖体の糖結合位置を示している。

4. 25-Anhydrocimigenol arabinoside (VIII) の構造

25-Anhydrocimigenol arabinoside (VIII), mp 272–274°, $[\alpha]_D + 29.7^\circ$ を酸で加水分解すると, 非糖部分画として, 主としてケトン (XXI), $C_{30}H_{46}C_4 \cdot CH_3OH$, mp 182–184° (from CH_3OH) および少量の cimigenol (IV) と isodahurinol (VII), 糖分画としてアラビノースを与える。XXI は二酸化マンガンの酸化で, α, β -不飽和ケトン, mp 178–180° を

与える。また dahurinol (VI) の MS, NMR スペクトル, CD などとの比較から XII の式として, 16,23-epoxy-cycloart-25-ene-3 β , 24-diol-15-one を提出する。一方, VII を過ヨード酸-シクロヘキシルアミンで加水分解を行うと, 2つの生成物, すなわち真性非糖部である 25-anhydrocimigenol (XXII), $C_{30}H_{46}O_4$, mp 194-195°, $[\alpha]_D + 61.3^\circ$ とその 3-formate (XXIII), mp 181-183° が得られた。化学的およびスペクトルデータから XXII は 25-anhydrocimigenol であると推定され, このことは, cimigenol (IV) から XXII を化学的に誘導することにより確かめた。XXII の O-ホルミル基は 25-anhydrocimigenol 3-acetate (XXIV) の NMR スペクトルとの比較により, C-3 位に結合していることがわかり, それは XII の糖の結合位置を示している。以上の結果から VII は 25-anhydrocimigenol arabinoside 式 (VIII) で示される。ケトン (XII) は VIII の酸加水分解の際に 25-anhydrocimigenol (XXII) から二次的に生じた生成物の一つであると考えられる。



25-anhydrocimigenol arabinoside (VIII) : R = arabinosyl

25-anhydrocimigenol (XXII) : R = H

25-anhydrocimigenol 3-formate (XXIII) : R = CHO

審 査 結 果 の 要 旨

著者は北升麻 *Cimicifuga dahurica* MAXIM. から cimigenol, cimigenol xyloside のほかに新物質 dahurinol および isodahurinol を, イヌシヨウマ *C. japonica* (THUNB.) SPRENGEL から cimigenol xyloside, 25-O-acetylcimigenol xyloside, 25-anhydrocimigenol arabinoside, acerinol および acerionol を, サラシナシヨウマで *C. simplex* WORMSK. から dahurinol, dehydroxydahurinol, isodahurinol を単離した。

Dahurinol および isodahurinol はともに組成 $C_{30}H_{48}O_5$ で, 五員環ケトンを有し cimigenol, cimigol の構造異性体である。Dahurinol diacetate と isodahurinol diacetate は NMR 所見では C-24-H を除いて酷似する。Cimigenol triacetate を三フッ化ホウ素で処理し isodahurinol diacetate に導いた。そこで isodahurinol は C-24 が S 配位であり, dahurinol は R 配位であると判断した。

Acerinol および acerionol は配糖体画分の加水分解により得られ, サラシナシヨウマ属植物に特徴的なシクロプロパン環が認められず, ^{13}C -NMR 所見により A B 環の部分式を改めた。Dahurinol, isodahurinol, acerinol および acerionol はいずれも加水分解時の二次的産物と考えられ, より緩和な加水分解条件を必要とした。そこで過ヨード酸とシクロヘキシルアミンによる方法を改良して応用し得る結果を得た。すなわち, cimigenol xyloside を加水分解して cimigenol 3-formate (51%) と cimigenol (32%) を得た。Cimigenol 3-formate のホルミル炭素は cimigenol xyloside の糖部である xylose の C-1 原子に由来し, このことはそれらの配糖体の糖結合位置を示している。

新配糖体 25-anhydrocimigenol arabinoside を酸で加水分解すると主として dahurinol あるいは isodahurinol の 25-anhydro 体であるケトン体が得られる。著者は 25-anhydrocimigenol arabinoside に前述の改良加水分解法を適用し, 25-anhydrocimigenol およびその 3-formate を得た。

以上の知見を詳述した本論文は学位論文として価値あるものと認める。